

Projekte:

Teilprojekt D6 im Transregio Sonderforschungsbereich TR3 "Mesiale Temporallappen-Epilepsien"

"Rolle von epileptischer Aktivität und von Reelin bei Neurogenese im Gyrus dentatus"

Das vorliegende Projekt zielt darauf ab, die Rolle von epileptischer Aktivität und von Reelin bei der adulten Neurogenese im Gyrus dentatus besser zu verstehen. Wir wollen fragen: Unter welchen Bedingungen stimuliert oder hemmt epileptische Aktivität die Neurogenese? Ist verminderte Neurogenese nach hippocampaler Kainatinjektion durch eine verminderte Reelinexpression verursacht? Verursacht verminderte Reelinexpression bei Epilepsie eine erhöhte Gliogenese, vergleichbar mit der erhöhten Gliogenese bei der Reelermutante? Kann Neurogenese durch Reelin stimuliert werden?

Zeitraum: 7/2008 - 6/2012 Antragsteller: Haas, Frotscher

Teilprojekt D7 im Transregio Sonderforschungsbereich TR3 "Mesiale Temporallappen-Epilepsien"

"Experimentell induzierte Körnerzelldispersion als Modell zur Untersuchung der Rolle von Migrationsdefekten bei Epilepsie"

Körnerzelldispersion (GCD) ist ein häufiger Befund bei Patienten mit Temporallappenepilepsie; die funktionelle Relevanz der GCD für die Anfallsentstehung ist jedoch ungeklärt. Ein Reelinmangel ist wesentlich an der Entstehung der GCD beteiligt. Wir werden deshalb GCD experimentell in einem Maus TLE Modell induzieren und untersuchen, ob (1) eine Reduktion der GCD durch in vivo Infusion von Reelin zu einer Verminderung der epileptischen Aktivität führt, und ob (2) eine Schichtungsstörung per se, induziert durch Neutralisierung von Reelin im gesunden Hippocampus, zur Generierung von epileptischer Aktivität führt.

Zeitraum: 7/2008 - 6/2012 Antragsteller: Haas, Frotscher Projektleiterin: C. Haas

Teilprojekt C2 im Sonderforschungsbereich 780 "Synaptic Mechanisms of Neuronal Network Function"

"Signalintegration im Gyrus dentatus unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen"

Der Hippokampus ist streng laminär aufgebaut, aber die funktionelle Relevanz dieser Organisation ist nicht geklärt. Bei Ammonshornsklerose (AHS), erzeugt durch intrahippocampale Kainatinjektion oder Epilepsie, ist diese Schichtung gestört; dies gilt besonders für die Input-Output Organisation der Körnerzellen im Gyrus dentatus. Wir nutzen AHS als Modell, um die funktionelle Bedeutung der Körnerzellen im Netzwerk des Gyrus dentatus zu untersuchen. Dafür werden wir Hippocampi von Mäusen und Epilepsie-Patienten einsetzen und mittels Patch-Clamp Ableitungen in Kombination mit Immunhistochemie und Genexpressionsanalyse untersuchen.

Teilprojekt C1 im Bernstein Center for Computational Neuroscience/Center for neural dynamics Freiburg (BCCN) "Applications to biomedicine and new technologies"

Temporallappenepilepsie (TLE) wird fast immer von Ammonshornsklerose (AHS) begleitet, die mit neuronaler Degeneration und Körnerzelldispersion im Gyrus dentatus einhergeht. Bei Patienten mit TLE ist die Expression von Reelin, einem Glycoprotein, das für die Schichtenbildung im Gehirn essentiell ist, reduziert. Dies weist darauf hin, dass Reelin in Migrationsdefekte der Körnerzellschicht involviert ist. Wie Veränderungen in der Verschaltung von Nervenzellen des Gyrus dentatus zu epileptischer Aktivität beitragen, ist noch unklar. Ein neues Mausmodell ermöglicht die gleichzeitige Untersuchung von strukturellen Veränderungen und pathophysiologischen Aktivitätsveränderungen. Körnerzelldispersion in TLE-Patienten wird von Reelin-Mangel begleitet. Migrationsdefekte der Körnerzellen in Reeler-Mäusen und in Mäusen ohne Reelin-Rezeptoren sind in Veränderungen des radialen Gliagerüsts, dem Wirkort des Reelins, sichtbar. Die Dynamik der elektrischen Potentiale, die durch elektrische Stimulation ausgelöst werden, ist in Hippocampus-Schnitten von epileptischen Mäusen abnormal verändert. Moosfasersprossung und rekurrente Innervation der Körnerzellen geben Hinweise auf eine Rückkoppelungsschleife, die zur Synchronisierung von Spike-Aktivitäten führt und wahrscheinlich mit einem sich verschlechternden inhibitorischen Netzwerk einhergeht. Wir haben epileptische Aktivität in kultivierten Hippocampus-Schnitten mit Mikroelektroden-Arrays analysiert und ein Hippocampus-ähnliches neuronales Netzwerk simuliert. Während frühere Berichte sich nur auf die Weitergabe der epileptischen Spikes konzentrierten, haben wir Netzwerkbestandteile identifizieren können, die für die Dynamik der Initiationsphase solcher Spikes wichtig sind.

Unser Ziel ist es, die Mechanismen, die zu Temporallappenepilepsie und Ammonshornsklerose führen, zu verstehen. Zum einen untersuchen wir die Konsequenzen der Körnerzelldispersion auf die Netzwerkaktivität; des weiteren versuchen wir, die Zusammenhänge zwischen strukturellen Veränderungen und pathophysiologischen Veränderungen bei TLE aufzuklären. Wir werden die Mechanismen untersuchen, die zu einer abgeschwächten Reelin-Expression, einhergehend mit Körnerzelldispersion, aber auch zu abnormalen Veränderungen in der Dynamik der elektrischen Potentiale des radialen Gliagerüsts in diesen Tieren, führen.

Zeitraum: 1/2005 - 12/2010 Antragsteller: Haas, Egert, Frotscher Projektleiterin: C. Haas

DFG Einzelprojekt

"Molekulare Untersuchungen zur Pathogenese von Schichtungsstörungen des Neocortex an humanem Gewebe und im Mausmodell"

Fokale kortikale Dysplasien (FCD) sind von hoher klinischer Relevanz, da sie eine häufige Ursache zumeist pharmakoresistenter fokaler Epilepsien sind. Bisher ist nur wenig über den Entstehungszeitpunkt und die Entstehungsmechanismen von FCD sowie zur Epileptogenese im dysplastischen Cortex bekannt. Im beantragten Projekt wollen wir deshalb Cortexgewebe von Epilepsiepatienten mit FCD, das aus therapeutischen Gründen reseziert wurde, für die Beantwortung dieser Fragen heranziehen und ein Mausmodell für das Krankheitsbild der FCD entwickeln. Zuerst planen wir, potentielle Störungen der Cortexschichtung und -architektur bei FCD durch den Einsatz von Schichten-spezifischen Markern präzise zu charakterisieren. Danach wollen wir FCD-Gewebe in Bezug auf Expressionsänderungen von bekannten Schlüssel-molekülen der Cortexentwicklung (Reelin, cdk5) untersuchen und mittels Signalweg-spezifischer DNA-Microarrays weitere Schlüssel-moleküle identifizieren. Zusätzlich planen wir, während der Cortexentwicklung der Maus mittels RNAi-Technologie Reelin lokal zu inaktivieren. Wir erwarten, dadurch einen FCD-ähnlichen Phänotyp zu induzieren, der es ermöglicht, kausale Zusammenhänge über die Entstehung der FCD und der damit verbundenen Epilepsie aufzuklären.

Zeitraum: 1/2009 - 12/2011 Antragsteller: S. Fauser, C. Haas